

脳塞栓症に対するホルミウム ・ ヤグレーザー誘発 液体ジェットを用いた血栓溶解促進法の開発

著者	平野 孝幸
号	1988
発行年	2003
URL	http://hdl.handle.net/10097/22480

氏 名（本籍）	ひらのたかゆき 平野孝幸
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 1988 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻
学 位 論 文 題 目	脳塞栓症に対するホルミウム・ヤグレーザー誘発 液体ジェットを用いた血栓溶解促進法の開発

（主 査）

論文審査委員	教授 高 橋 明	教授 高 橋 昭 喜
	教授 小 林 俊 光	

論文内容要旨

研究目的

神経組織の虚血に対する脆弱性のため、脳塞栓症の治療においては発症数時間以内に脳血流の早期再灌流が必要となる。現在、その治療法として、血栓溶解剤の静脈内投与やマイクロカテーテルを用いた超選択的局所線溶解法などが行われるようになったが、これら治療法による再灌流率は最高でも70%程度であり、また薬剤の副作用として重篤な全身性出血傾向が出現するなど、いくつかの解決すべき問題点が存在する。本研究では、少量の血栓溶解剤との併用で安全かつ確実な血栓溶解を可能とするような脳塞栓症治療用デバイスの開発を目的としてレーザー誘発液体ジェットについての検討を行った。

研究方法

はじめに、レーザー誘発液体ジェットの生成過程とその至適発生条件を検討するための実験を行った。内径1.0 mmのガラス毛細管に純水を満たした後、これを純水で満たした水槽内に沈め、その管内にコア径0.6 mmの光ファイバーを開口端付近の遠位部まで挿入した。そして、パルス・ホルミウム・ヤグレーザー（波長=2.1 μ m, パルス幅=350 μ s）を350 mJ/pulseで単発振させて光ファイバーに導光し、毛細管内で生じる現象を高速度カメラにて撮影した。次に、遠位端にY字型アダプターを接続した6Frのバルーンカテーテルに、コア径0.6 mmの光ファイバーをその遠位部まで挿入して液体ジェットカテーテルを作成した後、アダプターの側管から純水もしくは生理食塩水を注入してカテーテル内に充填した。本デバイスの先端を、10%（W/V）ゼラチンで作成した模擬血栓に接地させ、光ファイバー先端とカテーテル開口端の距離：Lを変えながらレーザーを350 mJ/pulseで単発振させ光ファイバーに導光した。そして、レーザー発振後に模擬血栓内に引き起こされる現象を高速度カメラにて撮影した。さらに、少量のウロキナーゼ（240 IU）と共に、L=1 mmまたはL=13 mmに設定した前述のカテーテルから発振する単発の液体ジェットをヒト血液で作成した人工血栓に作用させた（前者を第2群、後者を第3群とする）。その直後に37°Cで10分間または30分間保温静置したものを乾燥秤量法にて血栓溶解率を算出した。一方、対照群として、同量のウロキナーゼのみを投与して同様に保温静置させたもの（第1群）について血栓溶解率を算出した。

研究結果

水で満たされたガラス毛細管内におけるホルミウム・ヤグレーザーの発振実験では、レーザー発振直後に光ファイバー先端に気泡が形成され、これが毛細管内を開口端へ向い急速に成長した

からファイバー先端前方の水を押し出して液体ジェットを発生させる過程が捉えられた。レーザー誘発液体ジェットの模擬血栓に対する作用についての実験では、カテーテルから発射された液体ジェットが模擬血栓内に深く直進貫入する様子が捉えられた。その最大貫通（到達）距離は、Lが1mmから10mmの範囲内ではLの増加に従って長くなったが、L=13mm付近で最大値（9mm）となり、それ以降は緩やかに短くなることが明らかとなった。さらに、ヒト血液による人工血栓の溶解実験では、第2群または第3群の血栓溶解率はそれぞれ、10分間静置では $9.0 \pm 4.7\%$ または $22.6 \pm 6.1\%$ 、30分間静置では $11.9 \pm 5.3\%$ または $38.3 \pm 5.6\%$ であった（平均値±標準偏差）。両静置時間についても、第3群の結果は第1群第2群の両者と比較して統計学的に有意であった（ $p < 0.001$ ）が、第1群と第2群の間には統計学的な有意差を認めなかった（ $p = 0.063$ ）。

結 論

水もしくは水溶液で満たされた細管内でホルミウム・ヤグレーザーを発振させると、細管内の水がレーザーエネルギーを効率的に吸収して気泡が発生し、その急速な管内成長により細管開口端から液体ジェットが誘発されることが明らかとなった。また、このレーザー誘発液体ジェットは血栓に作用させると、これに深く直進貫入し、少量のウロキナーゼの溶解効果を著しく向上させることが明らかとなった。本研究の結果から、レーザー誘発液体ジェットによる血栓溶解促進効果は、液体ジェットが血栓内へ貫入して血栓溶解剤を血栓内に深く浸透させ、薬剤の接触面積を増大させた結果であると考えられた。

研究の意義、独創的な点

これまでのレーザー医療デバイスの開発においては、その光エネルギー自体による生体組織の切開・蒸散や凝固作用に主眼が置かれてきたが、我々が本研究で取り上げたホルミウム・ヤグレーザー誘発液体ジェットはレーザーエネルギーを液体の運動エネルギーに変換させジェットとして利用するという独創的な方法である。本ジェットの発生機構は単純性と安全性を兼ね備えているため、将来的に脳塞栓治療用デバイスのみならず、その他の様々な低侵襲医療用デバイスに応用が期待できるという点で大変に意義深いものと考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

脳神経組織の虚血に対する脆弱性のために、脳塞栓症の治療においては発症数時間以内の早期再灌流が必要となる。そのための手段として現在用いられているマイクロカテーテルを用いた塞栓子の選択的線溶療法では治療時間が長い、多量の線溶剤投与に伴う全身の出血傾向など、解決すべきいくつかの問題点がある。本研究では、迅速かつ確実な塞栓子の線溶を可能とするような血管内治療システムとして、ホルミウム・ヤグ (Ho:YAG) レーザー誘発液体ジェットという新たな技術を考案した。高速度撮影による詳細な発生過程の検討が行われている。本技術は、水もしくは水溶液で満たされた細管内で Ho:YAG レーザーをパルス発振し蒸気泡を発生させ、これが爆発的に成長した結果、管内の液体をパルス状に噴出させるという現象を利用したものである。本研究ではまた、この新技術を導入したカテーテルシステムを作製し、液体ジェットが模擬血栓に深く直進貫入し、システム内の光ファイバー先端の位置を移動させることで貫入距離が調節可能となることを明らかにした。さらに、ヒト血液で作成した人工模擬血栓を用いた *in vitro* の検討から、本ジェットの単発照射により少量の線溶剤の効果が 4 ～ 5 倍に促進することを明らかにし、その線溶療法における有用性を証明している。

本研究は脳塞栓症など急性期脳虚血の治療を目指した新技術の *in vitro* における基礎的研究であり今後の発展が期待できる。臨床応用するにあたり、頭蓋内脳動脈に到達可能なデバイスの柔軟性の確保が重要な課題となる。本技術を利用したシステムは、構造が単純なため種々の改良が可能で、細い光ファイバーを使用することで、より柔軟性の高いデバイスを作ることができる。臨床応用は十分可能と考えられる。本技術を実際に血管内で使用した際の正常血管壁（内皮細胞など）への影響など安全性についての問題点については、動物実験などによる検討が是非必要である。

これまでレーザーの医療用デバイスへの応用では、その光エネルギー自体を生体組織の切開・蒸散や凝固作用に利用することに主眼が置かれてきた。それに対して本研究で取り上げられた技術は、レーザーの光エネルギーを液体の運動エネルギーに変換させて利用するというこれまでに類を見ない独創的なものである。同時に、本技術は内視鏡治療用デバイスへの導入など様々な医療分野への応用が期待できるという点でも大変意義深いものと考えられる。

以上、方法、考察とも、独創性のある優れた研究であり、学位に十分値すると思われる。